



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

Intervenção nutricional em doentes sob terapêutica anticoagulante oral com antagonistas da vitamina K

Nutritional intervention in patients receiving oral therapy with vitamin K antagonists

Ana Catarina Letra Afonso Martins

Orientado por: Dr.ª Joana Coutinho

Revisão temática

1.º Ciclo em Ciências da Nutrição

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

Porto, 2017

Lista de Abreviaturas

AVC – Acidente Vascular Cerebral

AVK – Antagonistas da vitamina K

EMA - *European Medicines Agency*

FA - Fibrilação Auricular

FDA - *Food and Drug Administration*

FT - Fator tecidual

INR – *International Normalized Ratio*

ISI - *International Sensitivity Index*

KH₂ – Hidroquinona

NACO - Novos Anticoagulantes

TEV- Tromboembolismo venoso

TP – Tempo de Protrombina

VKOR – Epoxi redutase da vitamina K

Resumo

A terapêutica anticoagulante oral consiste numa terapêutica antitrombótica dirigida à prevenção primária e secundária de tromboembolismo arterial e venoso. As suas principais indicações são as próteses valvulares cardíacas, a doença coronária, o tromboembolismo venoso, a trombofilia hereditária e fibrilação auricular. Esta última, constitui um dos mais importantes problemas de saúde pública da atualidade, pela morbi-mortalidade associada ao risco de acidente vascular cerebral (AVC) e pelos custos de saúde inerentes ao seu tratamento. Os anticoagulantes orais disponíveis são os antagonistas da vitamina K (AVK), cujo principal fármaco é a varfarina, e os novos anticoagulantes orais (NACO). Os AVKs apesar da sua margem terapêutica estreita e das numerosas interações farmacológicas e alimentares, ainda são os anticoagulantes mais utilizados mundialmente.

Esta monografia aborda a questão da interferência alimentar na terapêutica anticoagulante com AVK, visando que não é apenas a vitamina K que interfere com esta terapêutica e consequentemente com a sua biodisponibilidade, mas também a quantidade de proteína na dieta, a vitamina E, o consumo de álcool, as ervas medicinais e outros alimentos específicos.

Conclui-se que a intervenção nutricional nestes utentes deve consistir na manutenção de um aporte de vitamina K e proteína sem grandes variações diárias, e não numa restrição alimentar. A nível da vitamina E e do álcool é recomendado que o seu consumo seja moderado, e, relativamente às ervas medicinais, tal como em qualquer variação de ingestão alimentar, deve ser informada ao médico antes da sua introdução na dieta. Qualquer que seja a intervenção nutricional, esta deve consistir numa alimentação saudável.

Palavras-Chave: Prevenção tromboembólica; Anticoagulantes AVK; Interações alimento-medicamento; Intervenção nutricional;

Abstract

Oral anticoagulant therapy is an antithrombotic therapy that aims the primary and secondary prevention of arterial and venous thromboembolism. It is mainly used in prosthetic heart valves , coronary disease, venous thromboembolism, hereditary thrombophilia and atrial fibrillation. Nowadays, atrial fibrillation is one of the most important public health problems due to the morbidity and mortality associated with the risk of stroke and the health costs inherent to its treatment. The available oral anticoagulants are vitamin K antagonists (VKA), whose main drug is warfarin, and the new oral anticoagulants (NOAC). Despite their narrow therapeutic range and numerous pharmacological and food interactions, the VKAs are still the most widely used anticoagulants in the world.

This paper addresses the question of food interference in the VKA anticoagulant therapy by showing that, it is not only the vitamin K that interferes with this therapy and consequently with its bioavailability, but also the amount of protein in the diet, the vitamin E, the *alcohol consumption*, the herbal medicines and other specific foods.

In conclusion, the nutritional intervention in these patients should consist of maintaining a supply of vitamin K and protein without big daily variations and no food restriction. Regarding vitamin E and alcohol, it is recommended moderate consumption. On the other hand, the use of medicinal herbs, as in any variation of food intake, should be informed to the doctor prior to its introduction into the diet. Nevertheless, every nutritional intervention must always consist in a healthy diet.

Keywords: Thromboembolic prevention; AVK anticoagulants; Food-drug interactions; Nutritional intervention;

Índice

Lista de Abreviaturas.....	i
Resumo	ii
Abstract	iv
Introdução	1
Fisiologia de coagulação	2
Patologias com indicações para tratamento com anticoagulantes orais	4
Fármacos anticoagulantes orais.....	5
Antagonistas da Vitamina K.....	6
Novos anticoagulantes orais.....	6
Interações dos anticoagulantes orais antagonistas da vitamina K	7
Interação com a Vitamina K.....	8
Interação com a Vitamina E	12
Interação com a Vitamina C.....	12
Interação com a Proteína.....	12
Interação com o Álcool	13
Interação com as Ervas Medicinais	13
Interação com outros alimentos.....	14
Análise Crítica e Conclusões.....	14
Referências Bibliográficas	16

Introdução

A terapêutica anticoagulante oral é uma terapêutica antitrombótica utilizada na patologia cardiovascular, sendo as suas indicações major a fibrilação auricular (FA), o tromboembolismo venoso (TEV), as próteses vasculares cardíacas, a doença arterial coronária e situações de trombofilia hereditária.⁽¹⁾

A maior parte dos doentes com indicação clínica para anticoagulação oral apresenta FA, cuja prevalência atual é de cerca de 2%, o dobro comparando com a última década.^(2, 3) Este aumento contínuo deve-se não só a uma maior capacidade de diagnóstico, mas principalmente ao aumento da sobrevivência da população, consequência dos avanços terapêuticos. Estima-se que a percentagem de doentes com FA na Europa em 2060 seja de 3,5%.⁽⁴⁾

Os doentes com FA têm um risco cinco vezes superior de acidente vascular cerebral (AVC) e duas vezes superior de morte. A morbilidade e mortalidade são elevadas, maioritariamente de causa trombótica, e os custos socioeconómicos associados, tornam esta patologia um dos principais problemas de saúde pública.^(5, 6) Calcula-se que 20% de todos os AVC ocorram em contexto de FA, aumentando esta frequência para 25% na população de doentes com idade superior a 80 anos.⁽⁷⁾ Com a introdução da terapêutica anticoagulante nestes doentes, o número de acidentes isquémicos diminuiu drasticamente, tendo sido reduzido cerca de 64% o risco de AVC.^(8, 9) A varfarina, descoberta por Karl Paul Link, em 1941, é o fármaco mais utilizado do grupo dos anticoagulantes orais que atuam por inibição da vitamina K.^(5, 10, 11) No entanto, na última década, foi introduzido um novo grupo de anticoagulantes orais, denominados Novos Anticoagulantes (NACO), com um perfil farmacocinético mais favorável e, por isso, sem necessidade de monitorização de rotina. Porém, ainda não é possível a

sua utilização na prevenção primária e secundária de todas as patologias, como por exemplo em próteses valvulares cardíacas e síndromes antifosfolipídicos.^(5, 6, 8, 12) Para além disto, o facto do desconhecimento da sua segurança a longo prazo, os custos elevados, a ausência de antídoto para a maioria dos NACO comercializados e a não disponibilidade de testes laboratoriais para a avaliação da sua atividade anticoagulante, levam à sua menor prescrição em muitos doentes. Assim, os antagonistas da vitamina K (AVKs), apesar da sua estreita margem terapêutica e das múltiplas interferências farmacológicas e alimentares, continuam a ser os anticoagulantes orais mais prescritos mundialmente, na atualidade.

É, frequentemente, recomendada aos doentes hipocoagulados a redução da ingestão de alimentos ricos em vitamina K para que não haja interferência com a eficácia da terapêutica antitrombótica.⁽¹³⁾ Este trabalho tem como objetivo a descrição da intervenção nutricional em doentes sob esta terapêutica com AVKs.

Fisiologia de coagulação

A formação de um coágulo sanguíneo depende de numerosas proteínas, denominadas por fatores da coagulação, as quais existem normalmente no plasma na sua forma inativa, não desencadeando portanto a coagulação. Após a lesão vascular, estes fatores são ativados, num processo que envolve múltiplas reações químicas em cascata, e que requer vários elementos, tais como o cálcio, os fosfolipídeos e a vitamina K.

Nas reações de coagulação é considerado a existência de duas vias: a via intrínseca ou de ativação de contacto com o colagénio, assim chamada por ser iniciada por substâncias químicas presentes no sangue; e a via extrínseca ou do fator tecidual (FT), iniciada por uma mistura de lipoproteínas e fosfolipídeos,

designada por tromboplastina, FT ou fator III, com origem na sequência de uma lesão tecidual e por isso extrínseca ao sangue. Esta divisão é apenas didática porque as duas vias atuam de forma interativa.^(5, 14, 15) A via intrínseca e a extrínseca acabam por convergir na via comum pela ativação do fator Xa.

Via intrínseca

A via intrínseca tem início quando o sangue entra em contacto com o colagénio na sequência de lesão no endotélio. Este contacto ativa o fator XII em fator XIIa, que por sua vez ativa o fator XI. Posto isto, o fator XIa ativa o fator IX em IXa, que se une ao fator VIII ativo, a fosfolipídeos plaquetários e ao ião Ca^{2+} , para ativar o fator X em Xa, o qual inicia a via comum da coagulação.⁽⁵⁾

Via extrínseca

Com a dilatação da parede do vaso, o FT ligado à membrana é exposto ao sangue circulante. Este fator liga-se ao fator VII na presença de fosfolípidos e cálcio, ativando-o em fator VIIa.^(14, 15) De seguida, o fator VIIa ativa o fator X em fator Xa, iniciando-se a via comum da coagulação.^(5, 14)

Via comum

Na superfície das plaquetas, o fator Xa associado ao cofator V, na presença de cálcio e fosfolípidos, leva à conversão da protrombina em trombina. Esta última, leva à formação da fibrina solúvel a partir duma proteína solúvel do plasma designada por fibrinogénio, que constitui a rede fibrosa do coágulo.⁽⁵⁾ Por fim, a trombina estimula a ativação do fator XIII, o qual, com o cálcio, transforma a fibrina solúvel em insolúvel.⁽¹⁴⁾

A coagulação possui um rigoroso sistema de autorregulação das suas reações bioquímicas, o qual evita a ativação excessiva dos fatores, a formação inadequada de fibrina e a oclusão vascular. A fluidez sanguínea é mantida pelo

próprio fluxo de sangue, pela adsorção de fatores da coagulação a superfícies celulares ativadas e pela ação de várias proteínas inibitórias que desempenham funções de anticoagulantes naturais. O inibidor da via FT, a proteína C, a proteína S e a antitrombina são os principais inibidores fisiológicos da coagulação.⁽⁵⁾

Outro importante mecanismo regulador da coagulação é o sistema fibrinolítico. A fibrinólise é um processo fisiológico complexo que consiste na degradação e dissolução progressiva dos resíduos de fibrina pela plasmina, promovendo a repermeabilidade dos vasos obstruídos pelos coágulos. A regulação fisiológica da fibrinólise é mediada pelo ativador de plasminogénio e antiplasmina que inibem a plasmina.^(5, 14)

Patologias com indicações para tratamento com anticoagulantes orais

São inúmeras as indicações para terapêutica anticoagulante na prevenção de eventos tromboembólicos a nível arterial ou venoso. Esta terapêutica é utilizada quer na prevenção primária (em indivíduos com risco conhecido mas ainda sem evento trombótico), quer em prevenção secundária (doentes com antecedentes de tromboembolismo). As principais indicações da trombopprofilaxia são a FA, a doença arterial coronária, as próteses valvulares cardíacas biológicas ou mecânicas e o TEV.^(5, 16, 17)

A FA é uma alteração do ritmo cardíaco causada pela atividade descoordenada das aurículas, sendo a arritmia mais prevalente.^(18, 19) A FA pode provocar alterações hemodinâmicas, mas o seu prognóstico é definido pelos fenómenos tromboembólicos associados. A FA é um fator de risco para AVC e para outros eventos tromboembólicos. As embolias associadas à FA são responsáveis por 15% dos AVC que têm pior prognóstico.^(2, 11, 20-22) Os principais fatores que estão associados a um maior risco de FA são a idade, o sexo masculino, história

familiar de FA, o alcoolismo, a obesidade, a hipertensão arterial e hipertiroidismo.^(2, 11, 18)

O TEV consiste na formação e disseminação de coágulos sanguíneos pelos vasos.⁽¹⁴⁾ Inclui a trombose venosa profunda e o embolismo pulmonar. É a principal causa de morbi-mortalidade prevenível em doentes internados (podendo provocar complicações graves como a embolia pulmonar) e a segunda causa de morte em doentes com neoplasias.^(5, 11) O TEV deve ser considerado uma doença crónica e não uma doença aguda. Os doentes com um episódio de TEV apresentam risco aumentado de novo evento.^(5, 11) A síndrome pós-trombótica pode desenvolver-se entre um a dois anos após um evento de trombose venosa profunda, sendo crucial o tratamento com anticoagulantes.^(5, 20)

Fármacos anticoagulantes orais

A terapêutica com fármacos anticoagulantes tem como objetivo a prevenção de eventos trombóticos em doentes com predisposição.^(5, 10, 18) Estes fármacos inibem etapas de ativação da denominada “cascata da coagulação”, reduzindo a formação de fibrina. Estes têm a propriedade de prevenir a trombose ou de impedir o crescimento e facilitar a dissolução de trombos já formados.^(5, 10, 18) Entre os fármacos administrados por via oral, existem os que têm uma ação indireta, como é o caso dos AVKs, ou ação direta como os NACO.^(5, 6, 23)

Antes de iniciar o tratamento, é necessário escolher a terapêutica mais indicada e ajustar a dose, tendo em conta as características sociodemográficas do paciente.^(5, 11, 19) Outro fator a ter em conta na escolha do anticoagulante é a sua margem entre a terapêutica e efeitos adversos.^(17, 20) O efeito adverso mais conhecido é a hemorragia, que ocorre devido à inibição da cascata de coagulação, porém a sua prevalência permanece reduzida mesmo em pacientes

com alto risco.⁽¹⁰⁾ Em doentes com grande risco hemorrágico ou noutras situações em que os AVK estão contraindicados, a terapêutica antiplaquetária com aspirina constitui uma alternativa para os pacientes com menor risco tromboembólico.⁽²⁰⁾

Antagonistas da Vitamina K

Os AVKs são derivados da cumarina e, por esse motivo, são também denominados anticoagulantes dicumarínicos. Exercem o seu efeito anticoagulante ao nível do hepatócito, inibindo a transformação da vitamina K oxidada em vitamina K reduzida.^(1, 16, 24, 25) O objetivo é, portanto, inibir a enzima vitamina K epoxide redutase (VKOR), o que resulta na redução da síntese dos fatores da coagulação II, VII, IX e X, cuja produção é vitamina k dependente.⁽²⁶⁻²⁸⁾

Pelo mesmo motivo, também interferem com a síntese das Proteínas C e S, os anticoagulantes naturais do organismo. Como resultado, a coagulação sanguínea fica comprometida, sendo comum designar os doentes sob esta medicação por hipocoagulados. São exemplos destes fármacos a varfarina, o acenocumarol, e a fluindiona, sendo os dois primeiros os mais utilizados.⁽²⁹⁾

Novos anticoagulantes orais

Nos últimos anos desenvolveram-se novos anticoagulantes (NACO).^(5, 6) Estes têm uma maior margem terapêutica porque atuam na inibição seletiva de um fator específico da coagulação. O dabigatrano inibe a trombina e o rivaroxabano, apixabano e edoxabano o fator Xa.^(5, 6, 23) Por apresentarem uma margem terapêutica maior, algumas das limitações dos AVKs foram minimizadas, como é o caso das hemorragias e das interações com alimentos e fármacos.⁽⁶⁾ Para além deste facto, não é necessário uma monitorização da dose terapêutica de forma constante.⁽⁵⁾ A nível da redução do risco de AVC, o efeito apresentado pela varfarina é idêntico à destes fármacos.^(10, 20)

Apesar das características descritas, há ainda situações clínicas como as valvulopatias cardíacas e algumas trombofilias, nas quais o seu uso ainda não é aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) ou *European Medicines Agency* (EMA).⁽¹⁷⁾

Interações dos anticoagulantes orais antagonistas da vitamina K

Os anticoagulantes ao serem absorvidos no nosso organismo sofrem interações com alimentos e medicamentos.^(16, 30) Estas interações conduzem a modificações na absorção, distribuição, metabolização e excreção dos anticoagulantes.^(23, 30)

Os AVKs apresentam uma estreita margem terapêutica, entre o benefício e o tóxico.^(5, 16) A farmacocinética dos AVKs varia de pessoa para pessoa e o seu metabolismo ocorre a nível hepático no citocromo P450, tal como muitos outros compostos, o que leva ao aumento da sua suscetibilidade a interações.^(6, 31) As interações também são devido a variações genéticas. O gene VKORC1 é responsável pela codificação da enzima alvo para os AVKs.^(8, 32)

A eficácia e segurança da terapêutica com AVK reflete-se no valor de INR (*International Normalized Rate*), utilizado para monitorização e ajuste de dose da terapêutica. A principal limitação destes fármacos é a sua grande interferência medicamentosa e alimentar.⁽¹⁶⁾ O INR é calculado com base no tempo de protrombina (TP) e num índice de sensibilidade do reagente (ISI) para uniformizar as fontes de tromboplastina, permitindo pelo seu cálculo avaliar a eficácia da terapêutica. O intervalo terapêutico do INR recomendado para a maioria das patologias que requerem anticoagulação situa-se entre 2 e 3, de modo a que exista um menor risco de tromboembolismo e de hemorragia.^(30, 33) É importante que haja uma monitorização regular do INR de modo a minimizar os efeitos secundários.^(5, 8, 30) Dependendo dos resultados obtidos na monitorização pode

ser necessário ajustar a dose terapêutica.⁽¹⁾ Quando há alterações nos hábitos de um doente (novo medicamento, erva medicinal ou alimento) é necessário a monitorização desta terapêutica através do INR, para avaliar a necessidade de ajuste de dose destes fármacos.^(1, 30)

Alguns doentes apresentam alteração do efeito do anticoagulante oral devido a patologia hepática ou insuficiência renal.⁽³³⁾

Interação com a Vitamina K

As vitaminas são compostos orgânicos essenciais sintetizados pelo organismo humano. No entanto a alimentação é fundamental para atingir as necessidades diárias.⁽³³⁾

Muitos dos fatores envolvidos na formação do coágulo requerem vitamina K para a sua produção.⁽³⁴⁾ A vitamina K é uma vitamina lipossolúvel.^(33, 35) Esta desempenha um papel essencial na coagulação e na formação óssea, já que leva à libertação de osteocalcina, que é responsável pela mineralização óssea ou *turnover* ósseo.^(28, 35, 36) Na coagulação a vitamina K desempenha um papel essencial na regulação de enzimas no processo de carboxilação de resíduos de ácido glutâmico.^(8, 28) A vitamina K reduzida, hidroquinona (KH₂), atua como cofator para a carboxilação do ácido glutâmico de modo a originar um aminoácido, o ácido gama carboxiglutâmico (Gla).⁽³³⁾ Este, está presente nos fatores de coagulação II, VII, IX e X, permitindo a adesão destes aos fosfolípidos de superfície, contribuindo para a sua ativação.^(33, 37) Durante este processo, a KH₂ é oxidada em epóxi-vitamina K que, de seguida retorna a forma reduzida por ação da enzima VKOR. Assim ocorre o ciclo da vitamina K.^(5, 28, 33) A interação que existe entre a vitamina K e os anticoagulantes AVK é competitiva, já que a

ingestão desta vitamina se opõem à ação destes.⁽²⁶⁾ Esta interação pode comprometer a saúde óssea, particularmente nos idosos.⁽³⁶⁾

A vitamina K apresenta como formas naturais as filoquinonas (K_1) e as menaquinonas (K_2), e como composto sintético a menadiona (K_3).^(28, 35) A filoquinona encontra-se naturalmente presente em alguns alimentos, já que é sintetizada por plantas verdes, enquanto que, as menaquinonas são sintetizadas por bactérias da flora intestinal.⁽²⁸⁾ No entanto a quantidade produzida é baixa tendo em conta as necessidades do organismo.⁽³⁶⁾ As filoquinonas podem ser convertidas em menaquinonas por sucessão de desalquilação bacteriana e realquilação antes da absorção, e as menadionas podem ser alquiladas no fígado para produzir menaquinonas.⁽²⁸⁾

A absorção de vitamina K é influenciada pela fisiologia do indivíduo e depende de fatores que afetam a sua biodisponibilidade, como a secreção biliar, a secreção de suco pancreático, a ingestão de gordura e o aumento da ingestão de vitamina A e E (antagonistas da vitamina K).^(33, 38) A vitamina K exógena não é totalmente utilizada: 20% é excretada pela urina, três dias após a ingestão, e 40 a 50% excretada pelas fezes. Por este motivo, as reservas hepáticas desta vitamina são diminuídas.⁽³³⁾

A ingestão diária de vitamina K varia de 10 a 2500µg por dia.⁽⁸⁾ A vitamina K_1 encontra-se tanto em alimentos de origem animal como de origem vegetal e está, principalmente, presente nos vegetais e nos óleos vegetais, nestes últimos em menor quantidade.^(18, 33, 35, 36)

Esta é encontrada em maior quantidade (380-721µg/100g) nos vegetais de folhas verdes, especialmente brócolos, repolho, nabos, espinafres e espargos.^(13, 28) Se comparamos o seu conteúdo entre vegetais frescos ou congelados concluímos

que não existem grandes variações. No entanto, a quantidade de vitamina K é influenciada pela fertilização e condições do solo, o clima, a área geográfica, o estado de maturação e a variação sazonal, verificando-se que nos meses de verão a quantidade em filoquinona é maior que nos meses de inverno.⁽³³⁾

Os óleos vegetais são, também, uma boa fonte de filoquinona (0,3-193 µg/100g), sendo considerados as segundas maiores fontes. Por isso, ao serem acrescentados aos alimentos ou preparações, aumentam o consumo de vitamina K.⁽²⁸⁾ Os óleos que contêm maior quantidade desta vitamina são o óleo de soja, óleo de canola, óleo de algodão e o azeite.⁽³³⁾ Relativamente à fruta, o kiwi, o abacate, a uva, a ameixa, o figo, a amora e os mirtilos são os que contêm maior concentração de vitamina K (15,6 a 59,5 µg/100g). Esta vitamina localiza-se essencialmente na casca da fruta, por isso a polpa e os sumos de fruta são fontes menores de vitamina K.⁽³³⁾ Os alimentos classificados como baixos portadores de vitamina K são o pão, o arroz, os tubérculos, bolbos e raízes, exceto a cenoura que pode conter um valor igual ou superior a 8,3 µg/100g.^(33, 35) As menaquinonas, como são produzidas por bactérias, encontram-se em alimentos de origem animal e em alimentos fermentados.⁽³⁵⁾

Nos alimentos, a quantidade de vitamina K pode variar de acordo com o modo de preparação dos alimentos, principalmente devido à adição de gordura na sua preparação e confeção.⁽³³⁾ Um exemplo é a biodisponibilidade da vitamina K dos espinafres, que em cru é cerca de 5% e nos preparados 15%.⁽¹³⁾ Outro alimento em que a preparação vai influenciar o valor final é a farinha de aveia, que quando cozida diminui a concentração desta vitamina, já que há a diluição com a adição de água. As folhas de chá e os grãos do café também possuem quantidades

significativas de filoquinona, no entanto, após a preparação da bebida, a quantidade de vitamina diminui.⁽³³⁾

Clinicamente, a deficiência de vitamina K pode levar a hemorragias espontâneas, devido à hipoprotrombinemia (défice marcado de fator II), e, em casos graves, a uma anemia fatal.^(28, 35) Pode ainda dar origem a fraturas da anca, em pessoas idosas.⁽²⁸⁾

Como já referido, as interações entre a vitamina K e os AVK têm um efeito antagónico. Como os AVK atuam para diminuir a coagulação, tanto a redução como o aumento da ingestão desta vitamina pode conduzir a flutuações do INR.^(39, 40) De facto, alguns autores observaram que tanto a baixa ingestão (diminuição de 80%) como a elevada (aumento de 500%) se associavam a instabilidade do INR. Se ocorrer uma diminuição da ingestão de vitamina K o INR aumenta e, se existir um aumento desta, o INR diminui.⁽¹³⁾

Num estudo, os pacientes que tinham uma ingestão normal de vitamina K quando submetidos a uma alta ingestão desta vitamina apresentaram um risco ligeiramente menor de um INR sub-terapêutico em comparação com aqueles que tinham uma baixa ingestão habitual de vitamina K.⁽⁸⁾

Nos doentes com alta ingestão de vitamina K sob terapêutica anticoagulante, foi identificada uma diminuição de 20% do risco de INR sub-terapêutico. Em pacientes com baixa ingestão dietética de vitamina K, hipocoagulados, verificou-se um aumento de 33% do INR.⁽⁸⁾ Detetou-se também que apenas 8% da variação do INR se devia ao tipo de dieta alimentar, ao exercício físico e ao peso corporal.⁽¹³⁾

Alguns estudos sugerem que uma alta ingestão de vitamina K reduz o risco de valores baixos de INR, diminuindo a influência do consumo acidental de alimentos

ricos nesta vitamina.⁽⁸⁾ Outros estudos demonstraram que o suplementar da dieta com 100-150 µg de vitamina K ou ter uma ingestão em vitamina K constante, reduz as flutuações do INR, em pacientes com INR instáveis.⁽⁴¹⁾

Conclui-se, portanto que um fator de risco para a instabilidade dos níveis terapêuticos da anticoagulação é a ingestão de menor quantidade de vitamina K.⁽⁸⁾ Se existir uma ingestão de vitamina K constante, independentemente do seu aporte, não irão desenvolver-se interações adversas com o anticoagulante, ao contrário do que acontece se existirem variações de ingestão.⁽⁴²⁾ Portanto, os doentes hipocoagulados, devem ser instruídos a manter uma ingestão constante desta vitamina, o que é difícil, porque a vitamina K₁ está presente em diferentes gêneros alimentares e em concentrações muito variáveis.^(32, 43)

Interação com a Vitamina E

A vitamina E é uma vitamina lipossolúvel, com efeitos na coagulação, efeitos anticoagulantes.^(44, 45) Após a realização de alguns estudos, compreendeu-se que existe interação entre a vitamina E e os AVKs, havendo um aumento do risco de hemorragia, quando esta é tomada na forma de suplemento.^(45, 46) A vitamina E interage com a vitamina K inibindo-a, contribuindo para a deficiência de vitamina K. Consequentemente, os níveis dos quatro fatores de coagulação dependentes de vitamina K diminuem, originando uma diminuição da coagulação.^(35, 44, 46)

Interação com a Vitamina C

Exerce uma interação *minor* com os AVK dado diminuir a absorção e os níveis séricos destes fármacos.⁽⁴⁷⁾

Interação com a Proteína

Também a ingestão proteica influencia a coagulação.⁽³⁴⁾ As reservas de proteínas totais afetam os AVKs, devido às interações associadas à albumina. A

hipoalbuminemia é, também, indicador de disfunção hepática, e portanto de redução da síntese dos fatores de coagulação.⁽⁴³⁾ Com o aumento dos níveis de albumina sérica ou da atividade do citocromo P450, os anticoagulantes são metabolizados e portanto diminuem o INR. A redução da concentração de albumina sérica e redução do metabolismo hepático, aumentam a disponibilidade do fármaco, conduzindo ao aumento do risco de hemorragia, a que corresponde um aumento de INR.^(20, 43) Assim, também se torna necessário aconselhar quanto à dose de proteína a ingerir em cada refeição.⁽⁴³⁾

Interação com o Álcool

O consumo de álcool é potencial de interações com medicamentos.⁽⁴⁸⁾ O álcool prejudica a função normal de coagulação, pelo que deve ser evitado em doentes sob terapêutica anticoagulante oral.^(18, 45, 49) O consumo excessivo de álcool está associado à inibição da degradação dos AVKs, potencializando o seu efeito, e aumento do INR.⁽¹²⁾ Se estivermos perante uma ingestão crónica de álcool há uma indução do metabolismo da varfarina.⁽⁵⁰⁾ Porém, estudos indicam que, se o consumo é reduzido ou moderado não tem efeitos na coagulação.^(46, 50, 51)

Apesar do consumo moderado de vinho estar associado a uma melhoria da doença cardiovascular, nestes pacientes é mais segura a abstinência alcoólica.^(18, 34, 46, 48)

Interação com as Ervas Medicinais

Algumas ervas medicinais podem ter atividade anticoagulante, mas a maioria tem pouco efeito, sendo improvável a proteção contra o AVC.⁽¹⁸⁾ Plantas como *dong quai* ou *ginseng*, aumentam o efeito dos AVKs, sendo necessário ter cuidado porque podem conduzir a hemorragias graves.^(17, 26) A erva de São João, o chá verde e o abacate opõem-se ao efeito dos AVKs.^(26, 45, 51, 52) Também alguns chás,

como por exemplo o chá de três ervas, provocam alterações na estabilidade de coagulação, devido ao aumento da PT.⁽⁴⁶⁾ No entanto, é improvável que o consumo ocasional de chá verde conduza a interações com a varfarina.⁽⁵²⁾

Relativamente às ervas medicinais, o problema que surge, é a não submissão destes produtos à base de plantas a testes de segurança pela *US Food and Drug Administration*, portanto as preparações podem variar.⁽¹⁸⁾

Interação com outros alimentos

Alguns alimentos que aumentam o efeito dos AVKs são as cebolas, o alho, o gengibre, a papaia e a manga, podendo originar hemorragias.^(26, 34, 52)

Análise Crítica e Conclusões

Com a realização desta revisão, conclui-se que os pacientes sujeitos à terapêutica com AVKs devem apresentar alguns cuidados a nível alimentar.

Quando um doente inicia esta terapêutica é importante o acompanhamento por equipas multidisciplinares, de modo a que haja uma monitorização contínua e um ajuste terapêutico em qualquer alteração da alimentação ou da medicação com interferência documentada. Seria adequando que um doente antes de iniciar terapêutica com AVKs tivesse uma consulta de nutrição para se realizar uma anamnese alimentar, de modo a avaliar a ingestão dos alimentos que interagem com os AVK, quantificar a ingestão de vitamina K e elaborar um plano alimentar personalizado. A intervenção nutricional incluiria, também, um breve ensinamento sobre as interações destes fármacos com os vários alimentos. Começava-se por explicar que ao contrário do que era descrito em artigos mais antigos, não é necessário proibir a ingestão de vegetais de folhas verdes. O essencial é uma ingestão constante e evitar oscilações ao longo do dia. Um método para que exista uma menor variação da ingestão de vitamina K, pode passar pela criação

de um caderno ou de uma lista eletrônica, com a enumeração dos alimentos e da quantidade de vitamina K por porção. Deste modo, as pessoas podem registrar a quantidade ingerida durante as refeições e gerir a sua alimentação.⁽⁴²⁾ Quanto à ingestão dos óleos de origem vegetal, é necessária atenção porque, também estes, contêm vitamina K e não apresentam o mesmo valor nutricional que os vegetais. Assim, deve-se recomendar a utilização mínima destes, na preparação e confeção dos alimentos, e evitar o consumo de produtos processados à base de óleos.⁽³³⁾ A nível proteico a ingestão deve ser constante, evitando as dietas hiperproteicas e as hipoproteicas de modo a evitar variações na terapêutica. O álcool deve ser evitado por causar dificuldades no controlo do INR e aumentar o risco de hemorragias, ou pelo menos deve ser adotado um consumo moderado, de 1 a 2 copos de vinho por dia. A vitamina E tem efeitos na coagulação sendo necessário um consumo moderado desta. Quando às ervas medicinais devem ser evitadas e apenas utilizadas se previamente aprovadas por um médico ou profissionais de saúde. No final da primeira consulta era entregue um panfleto com as informações nutricionais mais adequadas para a patologia e sugestões de refeições para que exista um consumo constante de vitamina K. A alimentação saudável tem um papel importante nesta terapêutica, que tem como objetivo a prevenção de doenças cardiovasculares e trombóticas.

Concluindo, a intervenção nutricional dos doentes medicados com AVK não deve basear-se na restrição alimentar, mas sim no mesmo tratamento nutricional que o resto da população, uma alimentação saudável: completa, variada e equilibrada. É, no entanto, desejável que a alimentação dos doentes hipocoagulados não tenha grandes variações, nomeadamente no conteúdo diário de vegetais, de modo a manter aproximadamente constante o aporte de vitamina K.

Referências Bibliográficas

1. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, al e. Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions. *Arch Intern Med*. 2005; 165:1095-106.
2. Ruff CT, Bhatt DL, Steg PG, Gersh BJ, Alberts MJ, Hoffman EB, et al. Long-term cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation and atherothrombosis in the REACH Registry. *Int J Cardiol*. 2014; 170(3):413-18.
3. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014; 6:213-20.
4. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013; 34(35):2746-51.
5. Ramos S, Oliveira Martins S. Inovação na terapêutica anticoagulante. *Rev Port Farmacoter*. 2013; 5:194-207.
6. Fernandes A, Andrade A, Cruz C, Oliveira E. Novos anticoagulantes orais (NOACs) na prevenção de acidente vascular encefálico (AVE) e fenômenos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2015; 13(2):98-106.
7. American Heart Association Heart and Stroke Statistical Update [website]. Dallas, TX, USA: American Heart Association; 1999. [citado em: 2017 jul 3]. Disponível em: www.nanocorthx.com.
8. Rombouts EK, Rosendaal FR, Meer FJvd. Influence of dietary vitamin K intake on subtherapeutic oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol*. 2010; 149(4):598-605.
9. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Annals of internal medicine*. 2007; 146:857-67.
10. Steinberg BA, Simon DN, Thomas L, Ansell J, Fonarow GC, Gersh BJ, et al. Management of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Compared With Warfarin in Clinical Practice (from Phase II of the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation [ORBIT-AF II]). *Am J Cardiol*. 2017
11. Gomes E, Campos R, Morais R, Fernandes M. Estudo FATA: Prevalência de Fibrilhação Auricular e Terapêutica Antitrombótica nos Cuidados de Saúde Primários de um Concelho do Norte de Portugal. *Ordem dos Médicos Acta Med Port*. 2015; 28(1):35-43.
12. Jaakkola S, Nuotio I, Kiviniemi TO, Virtanen R, Issakoff M, Airaksinen KEJ. Incidence and predictors of excessive warfarin anticoagulation in patients with atrial fibrillation-The EWA study. *PLoS One*. 2017; 12(4):e0175975.
13. Violi F, Lip GY, Pignatelli P, Pastori D. Interaction Between Dietary Vitamin K Intake and Anticoagulation by Vitamin K Antagonists: Is It Really True?: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(10):e2895.
14. Johari V, Loke C. Brief overview of the coagulation cascade. *Dis Mon*. 2012; 58(8):421-23.
15. Ott I. Inhibitors of the initiation of coagulation. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 72(4):547-52.
16. Bonhorst D. Regras práticas no doente hipocoagulado. *Revista Factores de Risco*. 2010; 16:20-26.
17. Guimarães J, Zago AJ. Anticoagulação Ambulatorial. *Rev HCPA*. 2007; 27(1):30-38.

18. Shea JB, Sears SF. A patient's Guide to Living with Atrial Fibrillation. *Jornal of the American Heart Association*. 2008; 117(20):e340-43.
19. Bonhorst D. Fibrilhação Auricular - Clínica e Terapêutica. *Revista Factores de Risco - Sociedade Portuguesa de Cardiologia*. 2005:54-62.
20. Assiri A, Al-Majzoub O, Kanaan AO, Donovan JL, Silva M. Mixed treatment comparison meta-analysis of aspirin, warfarin, and new anticoagulants for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Ther*. 2013; 35(7):967-84 e2.
21. Ganjehei L, Wilson JM. Anticoagulants for Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Texas Heart Institute Journal*. 2012; 39(4):517-25.
22. Gundlund A, Staerk L, Fosbol EL, Gadsboll K, Sindet-Pedersen C, Bonde AN, et al. Initiation of anticoagulation in atrial fibrillation: which factors are associated with choice of anticoagulant? *J Intern Med*. 2017
23. Sáez-Peñataro J, Avendaño-Solá C, González-Juanatey JR. Clinical considerations on the posology of direct oral anticoagulants. *Revista Clínica Española (English Edition)*. 2016; 216(7):384-92.
24. Barreira RR, J. Farinha, M. Martins, R. Rodrigues, I. Mendes, Z. Crespo, F. Monitorização da terapêutica com anticoagulantes orais - Consulta de anticoagulação vs Médico assistente. *Acta Med Port*. 2004; 17:413-16.
25. Chemistry EoP. Physicolchemical properties of drugs. *Pharmaceutical Press*. 57-79.
26. Mahan LK, Raymond JL. Chapter 8 Clinical: Food-Drug Interactions. In: 14th, editor. *Krause's - Food & The Nutrition Care Process*. Elsevier; 2017. p. 130-31.
27. Mahan LK, Raymond JL. Appendix 23 Nutritional Implications of Selected Drugs. In: 14th, editor. *Krause's - Food & The Nutrition Care Process*. Elsevier; 2017. p. 1004.
28. Mahan LK, Escott-Stump S. Chapter 3 The Nutrients and Their Metabolism. In: 12th, editor. *Krause's - Food & The Nutrition Therapy*. Elsevier; 2007. p. 80-82.
29. Liew A, Eikelboom JW, O'Donnell M, Hart RG. Assessment of anticoagulation intensity and management of bleeding with old and new oral anticoagulants. *Can J Cardiol*. 2013; 29(7 Suppl):S34-44.
30. Corbi ISA, Dantas RAS, Pelegrino FM, Carvalho AR. Qualidade de vida relacionada à saúde de packientes em uso de anticoagulação oral. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2011; 19(4)
31. Tadros R, Shakib S. Warfarin indications, risks and drugs interactions. *Australian Family Physician*. 2010; 39(7):476-79.
32. Holmes MV, Hunt BJ, Shearer MJ. The role of dietary vitamin K in the management of oral vitamin K antagonists. *Blood Rev*. 2012; 26(1):1-14.
33. Klack K, Carvalho JF. Vitamina K: Metabolismo, Fontes e Interação com o Anticoagulante Varfarina. *Rev Bras Reumatol*. 2006; 46(6):398-406.
34. Phang M, Lazarus S, Wood LG, Garg M. Diet and thrombosis risk: nutrients for prevention of thrombotic disease. *Semin Thromb Hemost*. 2011; 37(3):199-208.
35. Mahan LK, Raymond JL. Appendix 44 Nutritional Facts on Vitamin K. In: 14th, editor. *Krause's - Food & The Nutrition Care Process*. Elsevier; 2017. p. 1069-70.
36. Mahan LK, Raymond JL. Chapter 24 Nutrition and Bone Health. In: 14th, editor. *Krause's - Food & The Nutrition Care Process*. Elsevier; 2017. p. 464.

37. Wojciechowski VV, Calina D, Tsarouhas K, Pivnik AV, Sergievich AA, Kodintsev VV, et al. A guide to acquired vitamin K coagulopathy diagnosis and treatment: the Russian perspective. *Daru*. 2017; 25(1)
38. Mahan LK, Raymond JL. Chapter 7 Clinical: Biochemical, Physical, and Functional Assessment. In: 14th, editor. *Krause's - Food & The Nutrition Care Process*. Elsevier; 2017. p. 107-08.
39. Dietary guidelines and drug-herb interactions for people taking Warfarin. Sigma Pharmaceuticals. 2005
40. Santos LR, F. Interação alimento - medicamento. *Boletim do CIM - Ordem dos Farmacêuticos*. 2005; 65:1-2.
41. Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. *Br J Haematol*. 2011; 154(3):311-24.
42. Couris RR, Tataronis GR, Booth SL, Dallal GE, Blumberg JB, Dwyer JT. Development of a Self-Assessment Instrument to Determine Daily Intake and Variability of Dietary Vitamin K. *American College of Nutrition*. 2000; 19(6):801-07.
43. White PJ. Patient factors that influence warfarin dose response. *J Pharm Pract*. 2010; 23(3):194-204.
44. Pastori D, Carnevale R, Cangemi R, Saliola M, Nocella C, Bartimoccia S, et al. Vitamin E serum levels and bleeding risk in patients receiving oral anticoagulant therapy: a retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2(6):e000364.
45. Center C. Important information to know when you are taking: Warfarin (Coumadin) and Vitamin K. National Institutes of Health Drug-Nutrient Interaction Task Force. 2011
46. Harris JE. Interaction of Dietary Factors with Oral Anticoagulants. *Journal of the American Dietetic Association*. 1995; 95(5):580-84.
47. INFARMED. Folheto informativo - Vitamina C, CPH 1000mg, pó para solução oral. INFARMED. 2005
48. Havrda DE, Mai T, Chonlahan J. Enhanced Antithrombotic Effect of Warfarin Associated with Low-Dose Alcohol Consumption. *Pharmacotherapy*. 2005; 25(2):303-07.
49. Ballard HS. The Hematological Complications of Alcoholism. *Alcohol Health & Research World*. 1997; 21(1):42-52.
50. Viveiro J. Interações do álcool com medicamentos - II. Centro de Informação do Medicamento. 2006; 72:73-74.
51. Whitley HP, Fermo JD, Chumney ECG, Brzezinski WA. Effect of patient-specific factors on weekly warfarin dose. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2007; 3(3):499-504.
52. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis*. 2011; 31(3):326-43.